

## Zur Feinstruktur der Bruchschens Membran nach perforierenden Verletzungen, beim absoluten Glaukom und bei der Retinopathia diabetica\* \*\*

WALTER LERCHE

Department of Ophthalmology Research, College of Physicians and Surgeons, Columbia University New York (Direktor: Prof. Dr. G. K. SMELSER), Universitäts-Augenklinik Hamburg (Direktor: Prof. Dr. H. SAUTTER) und Anatomisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. HORSTMANN)

Eingegangen am 13. März 1967

Der ultramikroskopische Aufbau der Bruchschens Membran ist bei niederen Tieren und bei Wirbeltieren wiederholt von zahlreichen Autoren mitgeteilt worden (YAMADA, TOKUYASU und IWAKI, 1958; IWAKI, 1959; COHEN, 1960; YAMADA, 1961; YOSHIDA, 1961; AKIYA, 1962; LIEB und KNAUF, 1963 sowie NAKAIZUMI, 1964). Über die Struktur der Membran beim Menschen berichtete erstmals SUMITA (1961). Er stellte die gleiche Dreischichtung wie beim Tierauge fest, zählte allerdings als vierte und fünfte Schicht zusätzlich die Basalmembran der Pigmentepithelzellen und die der Endothelzellen der Gefäße der Choriocapillaris hinzu. GARRON (1963) bestätigte diesen Aufbau an weiteren sieben menschlichen Augen. Das Alter der Patienten lag zwischen 40 und 70 Jahren. LERCHE (1963, 1965) zeigte den Aufbau der Bruchschens Membran an Embryonen, Jugendlichen und Erwachsenen auf. Gleichzeitig beschrieb er drusenartige Veränderungen innerhalb der Membran an den Augen älterer Patienten. NAKAIZUMI, HOGAN und FEENEY (1964) untersuchten die Bruchsche Membran an vier Augen von Personen mit einem Alter über 60 Jahren. HOGAN (1965) berichtete über die Struktur der Membran an vier erwachsenen Augen (über 50 Jahre) und an zwei embryonalen Augen. Alle Autoren fanden übereinstimmend in der Bruchschens Membran der Bulbi, die wegen eines Ciliarkörpermelanoblastoms, wegen eines Aderhautmelanoblastoms, wegen eines Orbita- oder Tränendrüsentumors oder wegen eines Carcinoms der Nasennebenhöhlen entfernt wurden, im Alter Strukturumwandlungen und vermuten, daß sie degenerativen Ursprungs sind. Diese normalerweise im Alter auftretenden Alterationen sollen an dieser Stelle nicht beschrieben werden. Vielmehr behandelt die vorliegende Arbeit die Ultrastruktur der Bruchschens Membran in ver-

\* Mit dankenswerter Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

\*\* Aided by a grant from National Foundation and by a research grant NB 01202-11 from the National Institute of Neurological Diseases and Blindness of the National Institutes of Health, U.S. Public Health Service.

schiedenen Altersstufen nach perforierenden Verletzungen, beim absoluten Glaukom und bei der Retinopathia diabetica im Bereiche des hinteren Augenpols, insonderheit der Macula, um die auf histologischen Schnitten nicht sichtbaren Anfänge der Umbauerscheinungen zu erfassen.

Veränderungen der Bruchschens Membran in Form von drusenartigen Gebilden beobachtete mit Hilfe des Lichtmikroskopes schon SATTLER (1876) nach Entzündungen der Aderhaut. Auch nach perforierenden Verletzungen fanden sich diese hyalinen Verdickungen der Bruchschens Membran (KOLMER, 1936). In seiner Monographie erwähnte FRIEDENWALD (1952) außerdem das Vorkommen von Drusen nach länger bestehender Amotio retinae und trennte diese Drusen von den senilen und altersbedingten Strukturumwandlungen ab.

An Augen, die eine Retinopathia diabetica aufwiesen, beschrieb WOLTER (1961) bei seinen histologischen Untersuchungen Drusen in der Bruchschens Membran und bezeichnete sie als für dieses Krankheitsbild typische, morphologische Erscheinungen. BLOODWORTH (1962) fand ebenfalls an Augen von Diabetikern eine Verdickung der Bruchschens Membran, hob aber gleichzeitig hervor, daß ihr Vorkommen nicht häufiger sei als bei der durchschnittlichen Bevölkerung.

Elektronenmikroskopische Beobachtungen über die Veränderungen an der Bruchschens Membran und an den Gefäßen der Choriocapillaris beim Diabetes mellitus konnten wir in der Literatur nicht finden. Dagegen liegen Arbeiten über den regelrechten Aufbau der Capillaren der Retina und der Gefäße der Chorioidea in großer Anzahl vor (Lit. s. MISOTTEN, 1965). Pathologische Strukturen an den Capillaren der Netzhaut von Zuckerkranken beschrieben BLOODWORTH (1962, 1963), YAMASHITA und BECKER (1961), YAMASHITA und ROSEN (1962), TOUSSAINT und DUSTIN (1963) sowie BLOODWORTH und MOLTOR (1965).

### Material und Methode

Untersucht wurden die Augen eines 6- und 7jährigen Kindes sowie eines 18jährigen Jugendlichen nach frischer perforierender Verletzung. Die Enucleation der Bulbi erfolgte wegen der Gefahr einer sympathischen Ophthalmie ca. 3 Wochen nach der erlittenen Verletzung. Ferner stand je ein Auge eines 40jährigen und eines 43jährigen zur Verfügung. Hier mußten die Augen 3—5 Jahre nach stattgefundener perforierender Verletzung wegen eines Sekundärglaukoms entfernt werden. Ein Auge eines 68jährigen und ein Auge eines 69jährigen Patienten wurde enucleiert, da es trotz mehrfacher antiglaukomatöser Eingriffe zu einem schmerzhaften Glaucoma absolutum gekommen war. An einem Bulbus einer 48jährigen Patientin bestand seit 15 Jahren eine Retinopathia diabetica. Zur Enucleation entschloß man sich nach einem mehrere Tage bestehenden akuten Glaukomanfall, der die Sehkraft bereits vernichtet hatte und konservativ nicht zu beeinflussen war. Von den Augen wurde unmittelbar nach der Operation kleine 1 mm<sup>2</sup> große Stücke des hinteren Augenpols einschließlich der Macula in Osmiumtetroxyd nach der

Methode von DALTON fixiert. Die Einbettung des Materials erfolgte in Vestopal W. Zur Herstellung der Dünnschnitte diente das Ultramikrotom der Firma Reichert. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen fertigten wir am Elmiskop IA der Firma Siemens an.

### Befunde

Bevor auf die pathologischen Verhältnisse der Bruchschens Membran näher eingegangen wird, soll der normale Aufbau der Membran kurz beschrieben werden.

#### Die Normalstruktur der Bruchschens Membran

Die Bruchsche Membran setzt sich nach elektronenmikroskopischen Befunden aus drei Schichten zusammen. Unmittelbar unter der Basalmembran des Pigmentepithels liegt eine unregelmäßig breite Schicht mit quergestreiften Fasern, die die typische Periodizität von Kollagenfasern aufweisen. Ihr schließt sich ein nicht quergestreifter, feinfaseriger Gewebszug an, der dem lichtmikroskopisch sichtbaren, elastischen Faserabschnitt entspricht. Den Abschluß bildet wiederum eine kollagene, quergestreifte Schicht, die jedoch lockerer angeordnet sein kann. Die Basalmembran der Pigmentepithelzellen und die der Endothelzellen der Choriocapillaris wird von einigen Autoren als vierte und fünfte Schicht zur Bruchschens Membran hinzugezählt.

#### Die Struktur der Bruchschens Membran nach frischen perforierenden Verletzungen

Nach frischen perforierenden Verletzungen ist der Aufbau der Bruchschens Membran an kindlichen und jugendlichen Augen noch annähernd normal (Abb. 1). Als auffallendste Veränderung findet man in allen drei Faserschichten eine verwaschene Struktur. Der elastische Faserzug zeigt häufig Unterbrechungen. In den kollagenen Anteilen überwiegt die graue Substanz, in die die Fasern eingebettet sind. Die typische Querstreifung an den Fasern wird nur noch selten beobachtet. Vereinzelt trifft man in den kollagenen Schichten der Membran auf rundliche Körperchen von 800—1000 Å im Durchmesser sowie auf Fasern mit größerer Periodizität (Abb. 1 und 2). Die Körperchen sind entweder elektronendicht oder enthalten dunkle Strukturen, die als quergetroffene, kollagene Fasern zu deuten sein dürften. Die Basalmembran der Pigmentepithelzellen ist von normaler Breite (600 Å) und hebt sich klar von den kollagenen Fasern des inneren Abschnittes der Bruchschens Membran ab. An den Endothelzellen der Choriocapillaris dagegen beobachtet man oft eine verbreiterte und gespaltene Basalmembran (bis zu 2500 Å Breite), die ohne scharfe Grenze in die äußere, kollagene Schicht übergehen kann.

In engem Zusammenhang mit den Veränderungen in der Bruchschens Membran stehen diejenigen im basalen Abschnitt der Pigmentepithel-

zellen. Im Cytoplasma dieser Zellen imponieren zahlreiche, verschieden große Bläschen und Tubulusstrukturen. Die Mitochondrien besitzen keine regelrechten Membraneinfaltungen (Cristae mitochondriales) mehr.

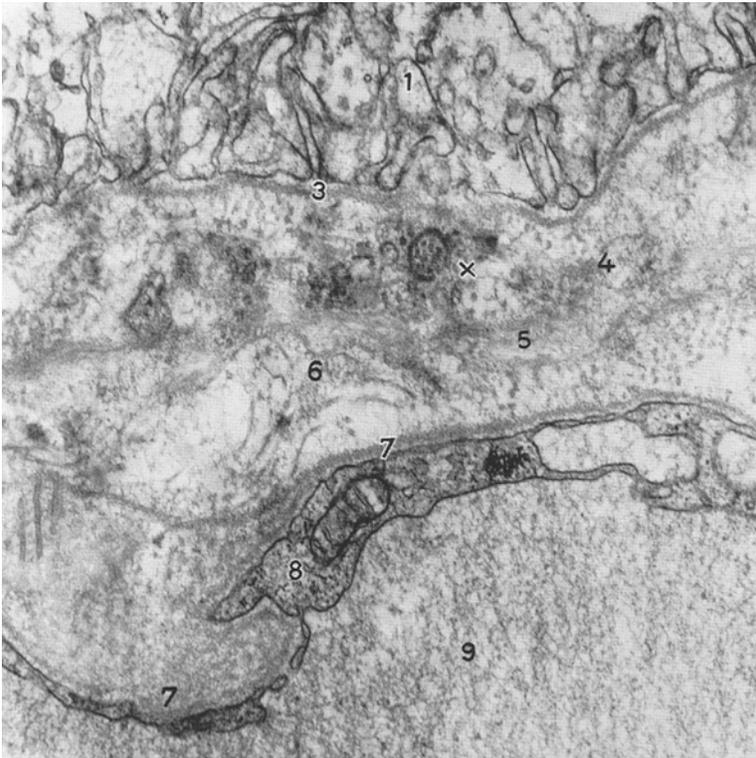


Abb. 1. Ausschnitt von der Bruchschen Membran eines 7jährigen Kindes nach frischer perforierender Verletzung. Vergr. 30000fach. 1 Pigmentepithelzelle mit Bläschen und basalen Einfaltungen; 3 Basalmembran der Pigmentepithelzelle; 4 verwaschener, innerer, kollagener Anteil der Bruchschen Membran; 5 elastische Faserzug; 6 veränderter, äußerer Anteil der Bruchschen Membran; 7 teilweise gesplaltene und verdickte Basalmembran der Endothelzellen; 8 Cytoplasma der Endothelzellen mit großer Vacuole; 9 Lumen einer Capillare; X rundliches Körperchen im inneren, kollagenen Faserabschnitt

Runde und ovale, dunkle Gebilde, die als Cytosomen anzusprechen sind, weisen — ebenso wie die basalen Einfaltungen und pinocytotischen Bläschen, die an Zahl weit die Norm nicht geschädigter Zellen überschreiten — auf einen gesteigerten Stoffwechselprozeß hin.

Auch das Cytoplasma der Endothelzellen der Capillaren zeichnet sich durch eine verwaschene Struktur aus. Zellorganellen kommen nur in geringer Anzahl vor. Dagegen häufen sich die Bläschenstrukturen.

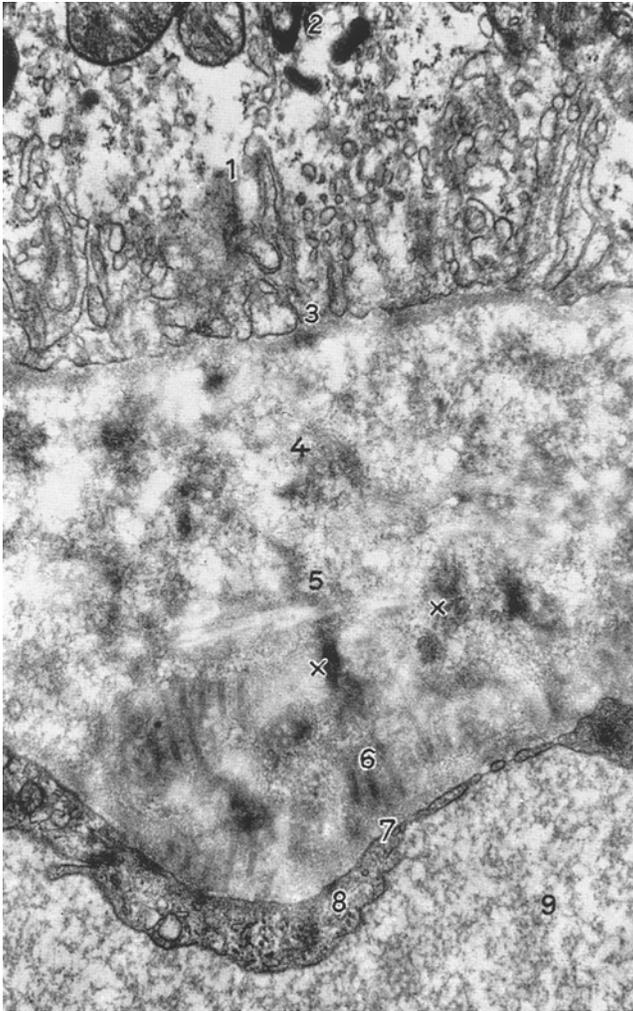


Abb. 2. Ausschnitt von der Bruchsch Membran eines 18jährigen Jugendlichen nach frischer perforierender Verletzung. Vergr. 30000fach. Bezeichnung wie Abb. 1. X Rundliches, elektronendichtes Gebilde in der inneren, kollagenen Faserschicht; 2 Cytosomen im Pigmentepithel

### Der Aufbau der Bruchsch Membran nach alten perforierenden Verletzungen

Im Gegensatz zum Aufbau der Bruchsch Membran nach frischen perforierenden Verletzungen an kindlichen und jugendlichen Augen trifft man nach länger zurückliegenden, intraocularen Verletzungen — in

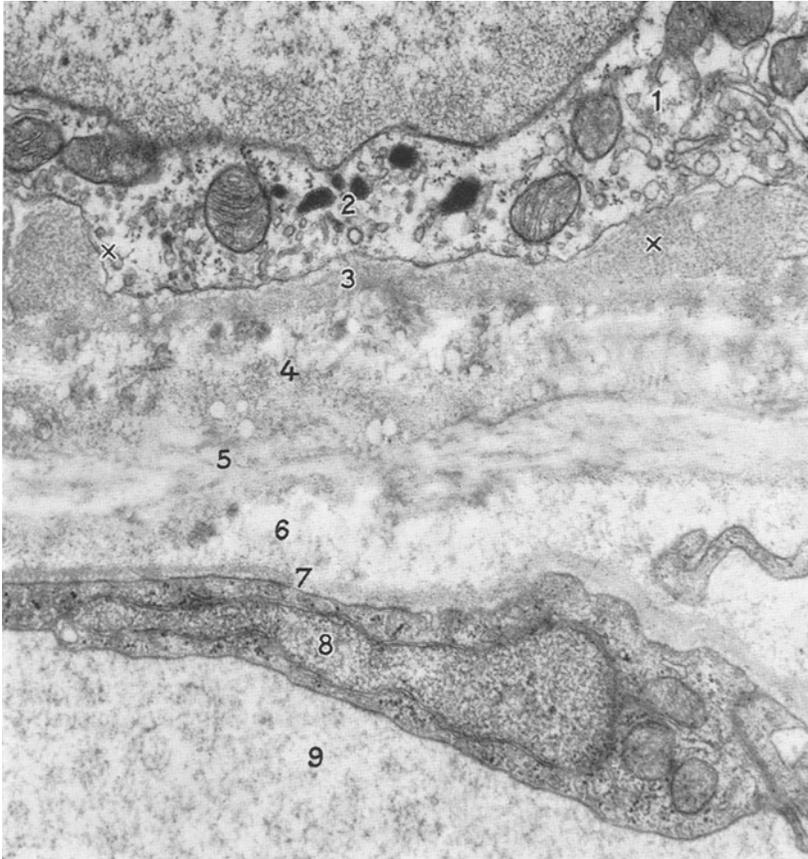


Abb. 3. Ausschnitt von der Bruchschen Membran eines 40jährigen Patienten nach alter perforierender Verletzung. Vergr. 30000fach. 1 Basaler Abschnitt einer Pigmentepithelzelle mit Kernanschnitt; 2 Cytosomen; 3 verbreiterte, von Bläschen durchsetzte und gewucherte (×) Basalmembran der Pigmentepithelzellen; 4 veränderter, innerer, kollagener Membrananteil; 5 elastischer Faserzug; 6 geringfügig veränderte, äußere, kollagene Schicht der Bruchschen Membran mit Anschnitt einer Bindegewebszelle; 7 Basalmembran der Endothelzellen; 8 Cytoplasma mit Kernanschnitt einer Endothelzelle; 9 Lumen einer Capillare

unseren Fällen allerdings an Augen von Patienten mit 40 Jahren — auf ausgeprägte Einlagerungen in allen Schichten der Membran. Auch die Basalmembran des Pigmentepithels beteiligt sich an den Strukturumwandlungen. Sie enthält feine, rundliche Bläschen und ist auf 2000 Å verbreitert. Als Zeichen eines weiteren degenerativen Geschehens gehen von der Basalmembran der Epithelzellen Wucherungen aus, die sich in mehr oder weniger große Einstülpungen im basalen Anteil der Epithelzellen

einlagern (Abb. 3). Das in diesen Ausbuchtungen liegende Material läßt aber im Gegensatz zur Basalmembran eine zarte, wenn auch unregelmäßige, streifige Anordnung erkennen und weist mitunter feine körnige

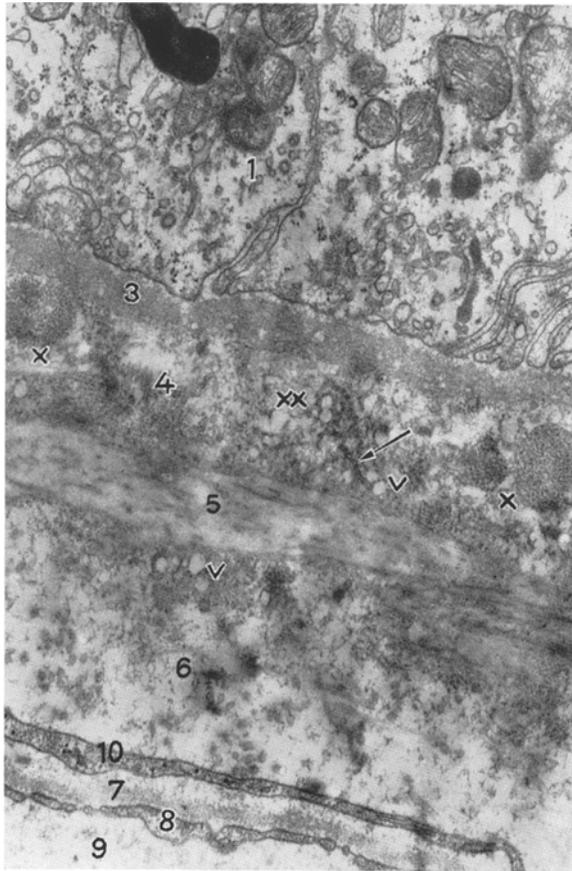


Abb. 4. Wie Abb. 3. Vergr. 26000fach. 4 Innerer, kollagener Abschnitt der Bruch'schen Membran mit Bläschen (V), elektronendichten Körperchen (X), wabenartigen Formationen (XX) und fädigen Strukturen (↓); 10 Fortsatz einer Bindegewebszelle

Partikel auf. Meistens besteht zwischen der Substanz und der Zellmembran der Epithelzellen ein schmaler, ca. 100 Å weiter Abstand, wie er auch normalerweise nachweisbar ist. Gelegentlich berühren sich aber beide Membranen. Als pathologische Substrate imponieren im inneren, kollagenen Schichtbereich die gleichen Bläschen wie in der Basalmembran (Abb. 4). Ferner beobachtet man rundliche, elektronendichte und aus feinen Granula zusammengesetzte Körper mit einem Durchmesser bis zu 0,4  $\mu$ . Sie nehmen die Stelle der regelrechten, kollagenen Fasern ein.

Außerdem finden sich wabenartige Gebilde und als besondere Form veränderter Kollagenfasern geradlinig oder bogenförmig verlaufende, fädige Strukturen von  $0,25\ \mu$  bis  $1\ \mu$  Länge. Sie sind ungefähr  $100\text{--}200\ \text{\AA}$  breit und lassen einen periodischen Wechsel von dunklen und hellen Streifen erkennen.

Der elastische Faseranteil beteiligt sich an dem morphologischen Umbau nur in geringem Maße. Er verläuft größtenteils kontinuierlich

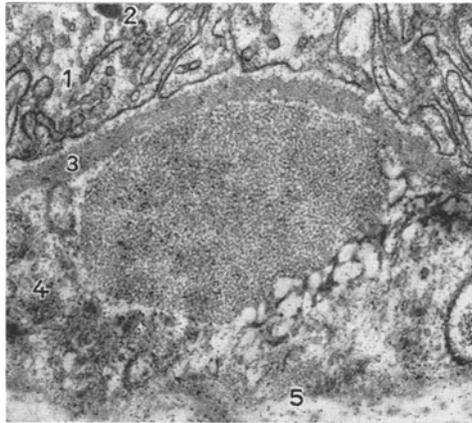


Abb. 5. Wie Abb. 3. Vergr. 30000fach. Beginnende Drusenbildung im inneren, kollagenen Faseranteil der Bruchschens Membran aus feinen, elektronendichten Granula

mitunter kann er aber auch gespalten und von elektronendichten, runden Gebilden durchsetzt sein.

In der äußeren, kollagenen Schicht der Bruchschens Membran, die ähnliche Veränderungen wie der innere, kollagene Anteil aufweist, sind ab und zu noch regelrechte, quergestreifte Fasern vorhanden. Schmale Cytoplasmainseln, die von keiner Basalmembran umgeben werden und als Zellfortsätze einzelner Bindegewebszellen oder Makrophagen anzusprechen sind, lagern der Basalmembran der Endothelzellen eng an und reichen bis in die äußeren Abschnitte der Bruchschens Membran.

Drusenartige Formationen können nach länger zurückliegenden perforierenden Verletzungen vorkommen und sind mit Hilfe des Elektronenmikroskopes schon in ihren ersten Anfängen abgrenzbar (Abb. 4). Zunächst handelt es sich um kleine Körperchen, die eine elektronendichte Körnelung tragen. Sie nehmen im Laufe der Zeit an Größe zu und werden zu rundlichen oder ovalen Drusen (Abb. 5). Meistens befinden sie sich in der inneren, kollagenen Schicht der Bruchschens Membran und rufen durch ihr Wachstum Eindellungen der basalen Anteile der Pigmentepithelzellen hervor. Ihr Durchmesser kann bis zu mehreren  $\mu$  betragen,

so daß sie lichtmikroskopisch ohne weiteres zu erkennen sind. Zwischen den Drusen und der Basalmembran der Epithelzellen, die in diesen Regionen einen welligen Verlauf zeigt, besteht anfangs noch ein schmaler

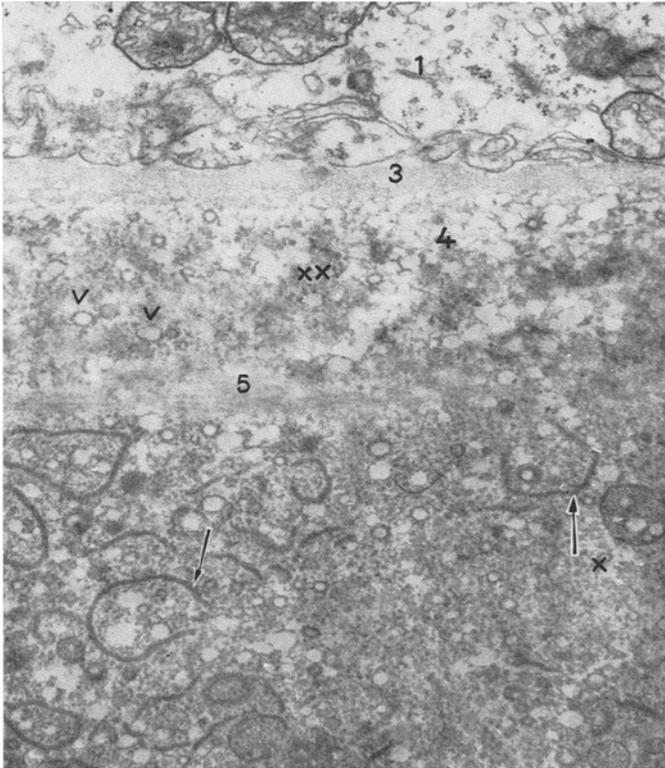


Abb. 6. Ausschnitt von der Bruch'schen Membran eines 68jährigen Patienten mit absolutem Glaukom. Vergr. 28000fach. 1 Pigmentepithelzelle; 3 mit feinen Bläschen durchsetzte Basalmembran der Pigmentepithelzellen; 4 veränderte, innere, kollagene Schicht der Bruch'schen Membran mit Bläschen (V) und wabenartigen Formationen (XX); 5 unterbrochener und mit Bläschen angefüllter elastischer Gewebszug der Bruch'schen Membran; 6 äußere Schicht der Bruch'schen Membran mit Bläschen (V), elektronendichten Gebilden (X) und fädigen Strukturen (↑) (veränderte Fibrillen)

Spalt. Kompressionserscheinungen oder Substanzverluste lassen sich zu diesem Zeitpunkt an der Basalmembran nicht nachweisen.

### Die Bruch'sche Membran beim absoluten Glaukom

Unsere Befunde an der Bruch'schen Membran der beiden Augen (68 und 69 Jahre), die wegen eines absoluten Glaukoms enucleiert werden mußten, demonstrieren ebenfalls erhebliche Strukturumwandlungen. Man

hat den Eindruck, daß die Bruchsche Membran an Breite zugenommen hat (ungefähr 2—2,5  $\mu$ ), wenn sich diese Annahme auch nicht durch absolute Größenangaben belegen läßt, da die Membranbreite beträchtlichen

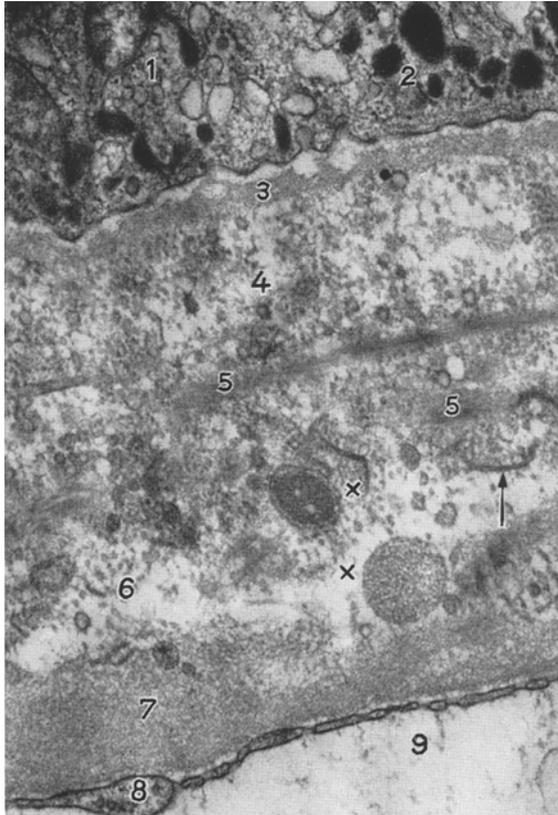


Abb. 7. Ausschnitt von der Bruchschen Membran einer 48jährigen Patientin mit Retinopathia diabetica. Vergr. 30000fach. 1 Pigmentepithelzelle mit Bläschen und basalen Einfaltungen; 2 Cytosomen; 3 Basalmembran der Pigmentepithelzellen; 4 veränderter, innerer, kollagener Membrananteil; 5 gespaltener elastischer Faserzug; 6 äußerer, kollagener Abschnitt der Bruchschen Membran mit elektronendichten Körperchen (X) und fädigen Strukturen (↑); 7 erheblich geschwollene Basalmembran der Endothelzellen; 8 Endothelzelle mit feinen Poren; 9 Lumen der Capillare

Schwankungen unterworfen ist. Die Basalmembran der Epithelzellen mißt ca. 2000 Å und enthält feine Bläschen oder Vacuolen (Abb. 6). Diese sind auch in den kollagenen Schichten anzutreffen. Durch die enge Aneinanderlagerung und durch das Verschmelzen der Bläschen untereinander bilden sich die schon bekannten wabenförmigen Komplexe.

Der elastische Faseranteil ist — wie bei den erwähnten Verletzungen — häufig unterbrochen, gespalten oder von Vacuolen durchsetzt. Der äußere, kollagene Membranabschnitt enthält zahlreiche, bis zu  $1\ \mu$  lange, häufig gebogen verlaufende Fasern, die eine Periodizität besitzen und veränderte, kollagene Fasern darstellen (Abb. 6). Mitunter berühren sich die beiden Enden dieser Fasern und formen einen Kreis, dessen Inneres von elektronendichtem, körnigen Material und von Vacuolen angefüllt wird. Die Einbrüche und Wucherungen der Basalmembran in die angrenzenden Einfaltungen oder Mulden der Epithelzellen sind ebenfalls sichtbar.

### Die Struktur der Bruchschens Membran bei Retinopathia diabetica

Die Veränderungen, die in der Bruchschens Membran bei Retinopathia diabetica vorkommen, unterscheiden sich von den bisher beschriebenen dadurch, daß die stärksten Umwandlungen nicht allein die kollagenen Schichten und die Basalmembran der Epithelzellen, sondern auch die Basalmembran der Endothelzellen der Choriocapillaris betreffen. Die klare Dreischichtung der Membran ist ebenfalls verlorengegangen, und der elastische Faserzug läßt sich nur hin und wieder von den kollagenen Membranteilen abgrenzen (Abb. 7). Er verläuft häufig gespalten und wird von Ablagerungen durchsetzt. Regelrecht strukturierte, kollagene Fasern sind auch hier kaum nachweisbar. An ihrer Stelle trifft man auf Vacuolen und elektronendichte Körper verschiedener Größe. Sie werden teilweise von einem helleren Ring umgeben und schwanken im Durchmesser zwischen  $400\ \text{Å}$  und  $0,3\ \mu$ . Die fädigen Strukturen, die eine Periodizität aufweisen und in allen bisher beschriebenen Krankheitsbildern vorliegen, finden sich ebenfalls im inneren und äußeren Abschnitt der Membran. Auffallende, bizarr oder sternförmig verzweigte Figuren, die eine elektronendichte Membran besitzen und deren Breite ca.  $0,15\ \mu$  beträgt, imponieren in den kollagenen Schichten. Häufig sieht man nur rundliche, von einer Membran umgebene Bläschen, bei denen es sich um Querschnitte durch die fortsatzartigen Gebilde handelt (Abb. 8).

Das pathologische Substrat der Basalmembran der Pigmentepithelzellen, die Vacuolen und Wucherungen, gleichen in ihrem Aussehen denjenigen, die beim absoluten Glaukom und bei perforierenden Verletzungen zu beobachten sind. Die Basalmembran der Endothelzellen dagegen zeigt einen anderen Degenerationsprozeß. Sie verläuft unregelmäßig und weist erhebliche Unterschiede in der Breite auf (Abb. 7). Vor allem dort, wo Poren in den Wänden der Capillaren vorkommen, ist sie verwaschen und gequollen. Sie ist hier bis zu  $5000\ \text{Å}$  breit und trägt bisweilen eine faserartige oder zart körnige Struktur. Das Cytoplasma

der angrenzenden Endothelzellen enthält neben den Zellorganellen in vermehrtem Maße feine Bläschen, die als Zeichen einer Pinocytose zu deuten sein dürften und für einen gesteigerten Stoffwechsel sprechen.

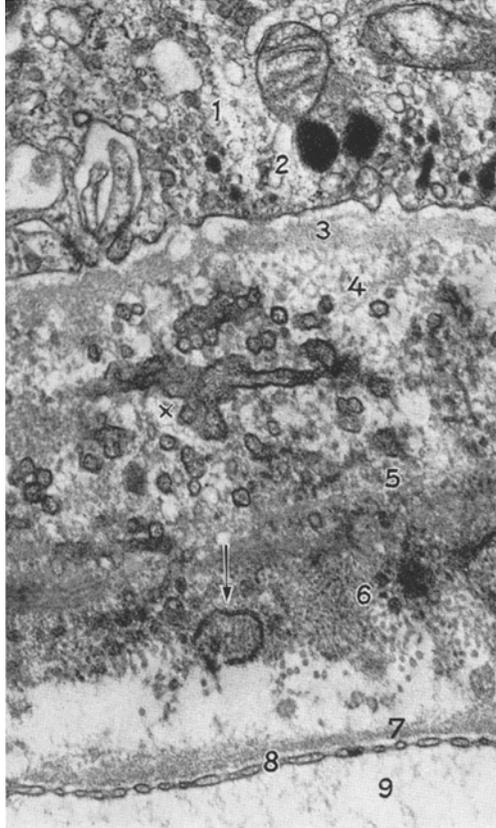


Abb. 8. Wie Abb. 7. Vergr. 30000fach. × Eigenartig verzweigte Strukturen in der inneren, kollagenen Schicht der Bruchschen Membran, häufig quergetroffen;  
↓ fädige Struktur (zugrunde gehende Fibrille)

Stärker als bei den übrigen Krankheitsbildern können beim Diabetes in den kollagenen Membranabschnitten schon erste Anzeichen von Drusenbildungen beobachtet werden, wie sie bei Patienten dieser Altersstufe (48 Jahre) normalerweise in diesem Maße nicht anzutreffen sind. Drei verschiedene Drusenstrukturen sind voneinander zu unterscheiden. Die erste Form besteht aus einem rundlichen oder ovalen Bezirk, der einen Durchmesser von  $0,2 \mu$  hat und aus elektronendichten Granula zusammengesetzt ist (Abb. 7). Bei der zweiten Gruppe handelt

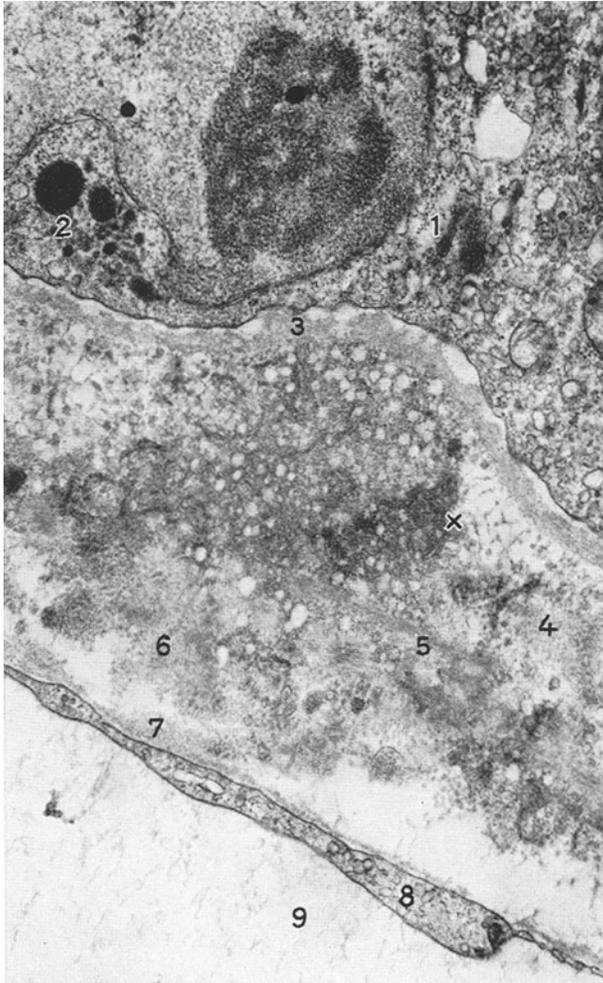


Abb. 9. Wie Abb. 7. Vergr. 24000fach. *x* Rundliche Drusenbildung in der inneren, kollagenen Schicht der Bruchschen Membran mit granuliertem Material und kleinen Bläschen

es sich um etwa  $0,8 \mu$  große Gebilde, die sich von der Umgebung nicht ganz scharf abgrenzen und die aus fein granuliertem Material und aus kleinen Vesikeln gebildet sind (Abb. 9). Sie enthalten ebenfalls fibrillen-ähnliche Strukturen und dellen die Basalmembran und die basalen Bereiche der Pigmentepithelzellen etwas ein. Zur dritten Rubrik zählen die Drusen, die kein kugeliges Aussehen zeigen, sondern in einer breiten, aber flachen Mulde der Basalmembran des Pigmentepithels anliegen (Abb. 10).

Sie rufen stärkere Vorwölbungen gegen die Epithelzellen hervor, messen über  $1 \mu$  in der Höhe und enthalten ein Gemisch von Bläschen, dunklen Granula, wabenförmigen Gebilden und zugrunde gehenden Fibrillen. Die Basis dieser Drusen bildet meistens der elastische Faserzug, der aber auch mit in die Umwandlungen einbezogen sein kann.

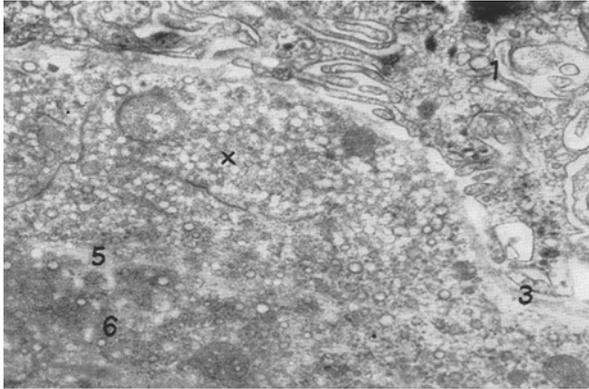


Abb. 10. Wie Abb. 7. Vergr. 16 000fach.  $\times$  Flächenförmige Drusenbildung im inneren, kollagenen Anteil der Bruchschen Membran mit feinen Vesikeln, elektronendichten Granula und fädigen Strukturen

### Diskussion

Die Mitteilung von Befunden über die Strukturveränderungen der Bruchschen Membran nach intraocularen Verletzungen, beim absoluten Glaukom und bei der Retinopathia diabetica soll dazu beitragen, die Kenntnisse über den Ablauf von Stoffwechselstörungen, wie sie bei den erwähnten Erkrankungen in der Retina, vor allem im Maculabereich, auftreten, zu erweitern. Denn als Barriere zwischen der Choriocapillaris einerseits und der Netzhaut, insbesondere der Schicht der Stäbchen und Zapfen, andererseits kommt der Bruchschen Membran eine große Bedeutung zu. Neben ihr spielt auch das Pigmentepithel eine wichtige Rolle im Stoffwechselablauf. Die enge Nachbarschaft der Epithelzellen zur Bruchschen Membran und der direkte Kontakt durch die Zellfortsätze mit den Außengliedern der Rezeptoren berechtigen zu der Annahme, daß dem Pigmentepithel neben seinen physiologisch-chemischen Funktionen für die Bildung des Rhodopsins und für den Adaptionsablauf (DOWLING, 1961; HUBBARD und DOWLING, 1962) auch beim Diffusionsvorgang eine entscheidende Aufgabe zuteil wird.

Wie durch lichtmikroskopische Befunde bekannt ist und durch unsere Studien erneut bestätigt wurde, finden die pathologischen Prozesse zwischen der Aderhaut und der Retina in der Choriocapillaris, in der

Bruchschens Membran, im Pigmentepithel sowie in der Schicht der Stäbchen und Zapfen statt. Unsere elektronenmikroskopischen Beobachtungen zeigen aber darüber hinaus, daß bei den einzelnen Erkrankungen die Gewebsschichten unterschiedlich am Umbau beteiligt werden. Die Strukturumwandlungen sind nach relativ frischen perforierenden Verletzungen im Pigmentepithel und in der Bruchschens Membran fast gleichmäßig ausgeprägt. Die länger zurückliegenden Bulbusperforationen lassen vor allem in der Bruchschens Membran Veränderungen erkennen und rufen schon in relativ jungem Lebensalter deutliche Einlagerungen und pathologische Substrate hervor. Außerdem werden auch die Basalmembran der Pigmentepithel- und der Endothelzellen mit in die degenerativen Vorgänge einbezogen. Schließlich führen drusenartige Ablagerungen, die sich schon 3—5 Jahre nach der Verletzung zeigen und nach unseren Befunden immer extracellulär entstehen, zu erheblichen Umbauerscheinungen.

Das absolute Glaukom weist in unseren Untersuchungen sowohl im Pigmentepithel als auch in der Bruchschens Membran pathologische Substrate auf.

Die ausgeprägten Alterationen an der Bruchschens Membran bei Diabetes mellitus sprechen eindeutig für eine Bevorzugung der Membran einschließlich der Basalmembran der Choriocapillaris. Die nach wenigen Jahren sichtbaren Drusen deuten auf eine schwere Stoffwechselstörung hin.

Beim Studium des pathologischen Aufbaus der Bruchschens Membran und der angrenzenden Gewebsschichten erhebt sich grundsätzlich die Frage, ob den einzelnen Krankheitsbildern charakteristische Umwandlungsprozesse zuzuordnen sind oder ob die Degenerationen unabhängig von ihrer Ursache zu dem gleichen Bild führen.

Die frischen perforierenden Verletzungen betreffen in unseren Fällen kindliche bzw. jugendliche Augen, deren Bruchsche Membran normalerweise eine regelrechte Struktur besitzt. Das verwaschene Aussehen ist möglicherweise durch Exsudate hervorgerufen, die von den Gefäßen der Choriocapillaris ihren Ursprung nehmen. Wesentliche Ablagerungen enthält die Membran nicht. Die äußere Einwirkung in Form der Perforation und die sie begleitende Entzündung dürften an diesen Augen die Ursache für die Veränderung und daher als ein spezifisches Bild aufzufassen sein.

Die morphologischen Substrate an der Bruchschens Membran nach alten perforierenden Verletzungen in ebenfalls noch verhältnismäßig jungen Jahren (40 und 43 Jahre) sind in diesem Ausmaße an gesunden Augen dieser Altersstufe nicht vorhanden. Die Umwandlungen in der Bruchschens Membran und an den Basalmembranen entsprechen denjenigen, die auch im Alter ohne Krankheitsursache oder -einwirkungen

auftreten. Man darf daher annehmen, daß der Grund für die innerhalb von 3—5 Jahren entstehenden pathologischen Prozesse in diesem Lebensalter in der Verletzung und in den daraus resultierenden Stoffwechselstörungen zu suchen ist, ohne daß die Ablagerungen für diese Erkrankung pathognomonisch sind.

Die auffallendsten ultrastrukturellen Abwandlungen innerhalb der Bruchschens Membran finden sich an dem Auge, daß eine seit ca. 15 Jahren bekannte Retinopathia diabetica aufweist. Selbstverständlich lassen sich an Hand eines Falles noch keine endgültigen Schlüsse auf das Verhalten der Membran bei Diabetes mellitus ziehen. Dennoch können unsere Befunde einen gewissen Hinweis auf die Art der Umbauprozesse und ihren Entwicklungsablauf geben.

Für den Diabetes ist seit langem bekannt (WOLTER, 1961), daß Drusen in der Bruchschens Membran vorkommen. Mit besonderen Färbemethoden geben diese Drusen anfangs eine positive Fettfärbung, die später, wenn die Drusen hyaline Bestandteile enthalten, nicht mehr dargestellt werden kann. BLOODWORTH (1962) beobachtete an seinem großen Krankengut kein vermehrtes Auftreten von Drusen bei Diabetikern gegenüber der durchschnittlichen Bevölkerung. Einen direkten Zusammenhang zwischen dem Diabetes und den Drusen in der Bruchschens Membran lehnt er daher ab. Wir konnten an dem Auge der 48jährigen Patientin Drusen in der Membran antreffen und sind daher der Auffassung, daß diese pathologischen Strukturen, die denen im Alter gleichen (LERCHE, 1963, 1965) durch den Diabetes zwar frühzeitig hervorgerufen werden, aber nicht für die Zuckerkrankheit spezifisch sind. Somit können sich die Anschauungen von WOLTER und BLOODWORTH decken, wenn man das Lebensalter der Patienten und die Dauer des Diabetes berücksichtigt, insofern, als ein junger Mensch mit langjährigem Diabetes die gleichen Degenerationen wie ein Nichtdiabetiker im hohen Alter haben kann.

In engem Zusammenhang mit den Veränderungen der Bruchschens Membran bei Diabetes mellitus stehen die Umbauprozesse an den Gefäßen der Choriocapillaris. Wie klinisch hinreichend bekannt ist, führt der Diabetes zu einem Bluthochdruck und damit zu einer degenerativen Arteriopathie der Arteriolo-sklerose. Die histologischen Befunde an den Gefäßwänden der Netzhaut geben dann auch die PAS-positiven Reaktionen. BLOODWORTH konnte dieses Verhalten der Capillarwände bei Diabetikern und Nichtdiabetikern, die an einem Hypertonus oder an einer Arteriolo-sklerose leiden, bestätigen. Elektronenmikroskopisch entspricht diesen Gefäßwandveränderungen in der Retina ebenso wie in anderen Körperregionen eine Verdickung der Basalmembran der Capillaren (COGAN, TOUSSAINT und KUWABARA, 1961; YAMASHITA und BECKER, 1961; DAYSOG, DOBSON und BRENNAN, 1961; TOUSSAINT und DUSTIN, 1963; BLOODWORTH, 1962, 1963 sowie BLOODWORTH und MOLITOR, 1965).

Dieselben Alterationen an den Membranen der Gefäße der Choriocapillaris finden auch wir bei unseren Untersuchungen. Während normalerweise die Basalmembran 600—800 Å breit ist, mißt sie in diesem Fall bis zu 0,5  $\mu$  (5000 Å) und erreicht die 5—7fache Dicke. Bläschen oder Vesikel in der gequollenen Basalmembran der Choriocapillaris, wie sie BLOODWORTH an den Retinagefäßen beschrieb, fehlen. Diese konnten ebenfalls von TOUSSAINT und DUSTIN (1963) nicht beobachtet werden. Da an den Augen von über 70jährigen Nichtdiabetikern die Schwellung und Verdickung der Basalmembran auch nachweisbar sind, dürften diese Zeichen nicht als pathognomonisch aufzufassen sein. Eine vorzeitige Veränderung der Basalmembran als Folge der diabetischen Stoffwechsellstörung läßt sich aber nicht bestreiten.

Die ultramikroskopisch sichtbaren Abwandlungen an der Bruchschen Membran und ihren angrenzenden Gewebsschichten deuten also darauf hin, daß ihre Stärke und Verteilung über die einzelnen Regionen von der Art und von der Dauer der Erkrankung sowie vom Lebensalter der Patienten abhängen. Als charakteristisches Zeichen der verschiedenen Krankheitsbilder können diese pathologischen Strukturen nicht gelten.

### Zusammenfassung

Die Feinstruktur der Bruchschen Membran wird am hinteren Augenpol, insonderheit im Maculabereich, nach perforierenden Verletzungen, beim absoluten Glaukom und bei der Retinopathia diabetica untersucht. Ausgeprägte Veränderungen bestehen im Aufbau der Membran bei diesen Erkrankungen. Die kollagenen Faserschichten sind von Bläschen, elektronendichten Partikeln, zugrunde gehenden Fibrillen und von wabenförmigen Gebilden durchsetzt. Auch der elastische Gewebzug kann ebenso wie die Basalmembran der Pigmentepithel- und Endothelzellen mit in den Umbauprozess einbezogen sein. Drusen finden sich nach längere Zeit zurückliegenden Erkrankungen vorwiegend in der inneren, kollagenen Faserschicht der Bruchschen Membran.

Die Untersuchungen zeigen, daß bei den einzelnen Krankheitsbildern die Bruchsche Membran und ihre angrenzenden Schichten unterschiedlich beteiligt sind. Die erhobenen Befunde deuten ferner darauf hin, daß die morphologischen Substrate in der Bruchschen Membran und in den Basalmembranen von der Art und Dauer der Erkrankung sowie vom Lebensalter der Patienten abhängig sind. Als krankheitsspezifische Zeichen können diese Veränderungen nicht aufgefaßt werden, da sie auch im hohen Alter ohne äußere Krankheitsursachen anzutreffen sind.

### Summary

The fine structure of Bruch's membrane in the region of the posterior pole of the eye, particularly in the macular region, has been studied in

eyes with perforating injuries, with absolute glaucoma and with diabetic retinopathy.

Considerable changes in structure of Bruch's membrane in these conditions are observable. Between the collagen fibers one can find vesicles, electron dense particles, altered fibrils and honeycomb like formations. Also the elastic tissue and the basement membrane of the pigment epithelium and of the endothelial cells show pathological structures. Drusen exist primarily in the inner collagenous zone.

The studies show that Bruch's membrane and the adjoining tissue undergo different alterations in structures in each of the above described conditions. Furthermore the results demonstrate that the pathologic structures in Bruch's membrane and in the basement membrane depend on the type and duration of the disease and on the age of the patients. These changes can not be interpreted as a specific sign of a particular pathologic process, since they are also observed in old patients who otherwise have no evidence of any disease.

#### Literatur

- AKIYA, S.: Electron microscopic study on the retina. *Jap. J. Ophthal.* **6**, 87—92 (1962).
- BLOODWORTH, J. M. B.: Diabetic retinopathy. *Diabetes* **11**, 1—22 (1962).
- Diabetic microangiopathy. *Diabetes* **12**, 99—114 (1963).
- , and D. L. MOLITOR: Ultrastructural aspects of human and canine diabetic retinopathy. *Invest. Ophthal.* **4**, 1037—1048 (1965).
- COGAN, D. G., D. TOUSSAINT, and T. KUWABARA: Retinal vascular patterns. IV. Diabetic retinopathy. *Arch. Ophthal.* **66**, 366—378 (1961).
- COHEN, A. I.: The ultrastructure of the rods in the mouse retina. *Amer. J. Anat.* **107**, 23—48 (1960).
- DAYSOG, A., H. L. DOBSON, and J. C. BRENNAN: Retinal glomerular and vascular lesions in prediabetic mellitus. *Ann. intern. Med.* **54**, 672—684 (1961).
- DOWLING, J. E.: The chemistry of visual adaptation in the rat. *Nature (Lond.)* **188**, 114—118 (1960).
- GARRON, L. K.: The ultrastructure of the retinal pigment epithelium with observations of the choriocapillaris and Bruch's membrane. *Trans. Amer. ophthal. Soc.* **61**, 545—588 (1963).
- HOGAN, M. J.: Pathogenesis. Electron microscopy of Bruch's membrane. *Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng.* **69**, 683—690 (1965).
- HUBBARD, R., and J. E. DOWLING: The formation and utilization of 11-cis vitamin A by the eye tissues during light and dark adaptation. *Nature (Lond.)* **193**, 341—343 (1962).
- IWAKI, S.: Electron microscopic study on the fine structure of retinal pigment epithelium and choriocapillary layer. *Jap. J. Ophthal.* **3**, 47—54 (1959).
- KOLMER, W., u. H. LAUBER: In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, hrsg. von W. v. MÖLLENDORFF, Bd. 3, Haut und Sinnesorgane. Berlin: Springer 1936.
- LECHHE, W.: Elektronenmikroskopische Beobachtungen an der Bruch'schen Membran des Menschen. *Ber. 45. Zus. Dtsch. Ophth. Ges.*, S. 384—390, Heidelberg 1963.

- Elektronenmikroskopische Beobachtungen über altersbedingte Veränderungen an der Bruchschen Membran des Menschen. *Verh. anat. Ges. (Jena)* **115**, 123—132 (1965).
- Elektronenmikroskopische Beobachtungen über die Histogenese der Bruchschen Membran des Menschen. *Z. Zellforsch.* **65**, 163—175 (1965).
- LIEB, W., u. H. KNAUF: Bruchsche Membran und Pigmentepithel der Netzhaut (elektronenmikroskopische Untersuchungen). *Klin. Mbl. Augenheilk.* **143**, 204—216 (1963).
- MISSOTTEN, L.: The ultrastructure of the human retina. Brüssel: Arsacia Uitgaven N.V. 1965.
- NAKAZUMI, Y.: The ultrastructure of Bruch's membrane. I. Human, monkey, rabbit, guinea pig, and rat eyes. *Arch. Ophthal.* **72**, 380—394 (1964).
- , M. J. HOGAN, and L. FEENEY: The ultrastructure of Bruch's membrane. III. The macula area of the human eye. *Arch. Ophthal.* **72**, 395—400 (1964).
- SATTLER, H.: Über den feineren Bau der Chorioidea des Menschen nebst Beiträgen zur pathologischen und vergleichenden Anatomie der Aderhaut. *Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.* **22**, 2. Abt., 1—100 (1876).
- SUMITA, R.: The fine structure of Bruch's membrane of the human chorioid as revealed by electron microscopy. *J. Electronmicroscopy* **10**, 111—118 (1961).
- TOUSSAINT, D., and P. DUSTIN: Electronmicroscopy of normal and diabetic retinal capillaries. *Arch. Ophthal.* **70**, 96—108 (1963).
- WOLTER, J. R.: Diabetic retinopathy. *Amer. J. Ophthal.* **51**, 1123—1141 (1961).
- YAMADA, E.: The fine structure of the pigment epithelium in the turtle eye. In: The structure of the eye, ed. by G. K. SMELSER, p. 73—84. New York: Academic press 1961.
- K. TOKUYASU, and S. IWAKI: The fine structure of retina studied with the electron microscope. II. Pigment epithelium and capillary layer. *J. Electronmicroscopy* **6**, 42—46 (1958).
- YAMASHITA, T., and B. BECKER: The basement membrane in the human diabetic eye. *Diabetes* **10**, 167—174 (1961).
- —, and D. A. ROSEN: Electron microscopic study of diabetic capillary aneurysms. *Arch. Ophthal.* **67**, 785—790 (1962).
- YOSHIDA, E.: Electron microscope studies of the pigment epithelium. Report I. Effects of sodium iodate poisoning. *Jap. J. Ophthal.* **5**, 13—20 (1961).

Dr. WALTER LERCHE  
 Universitäts-Augenklinik  
 2 Hamburg 20, Martinistr. 52